Le syndrome de Kjellin (paraplégie spastique et dégénérescence rétinienne)

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

MIM NUMBER OMIM 604360, 270700, 610844, 612012

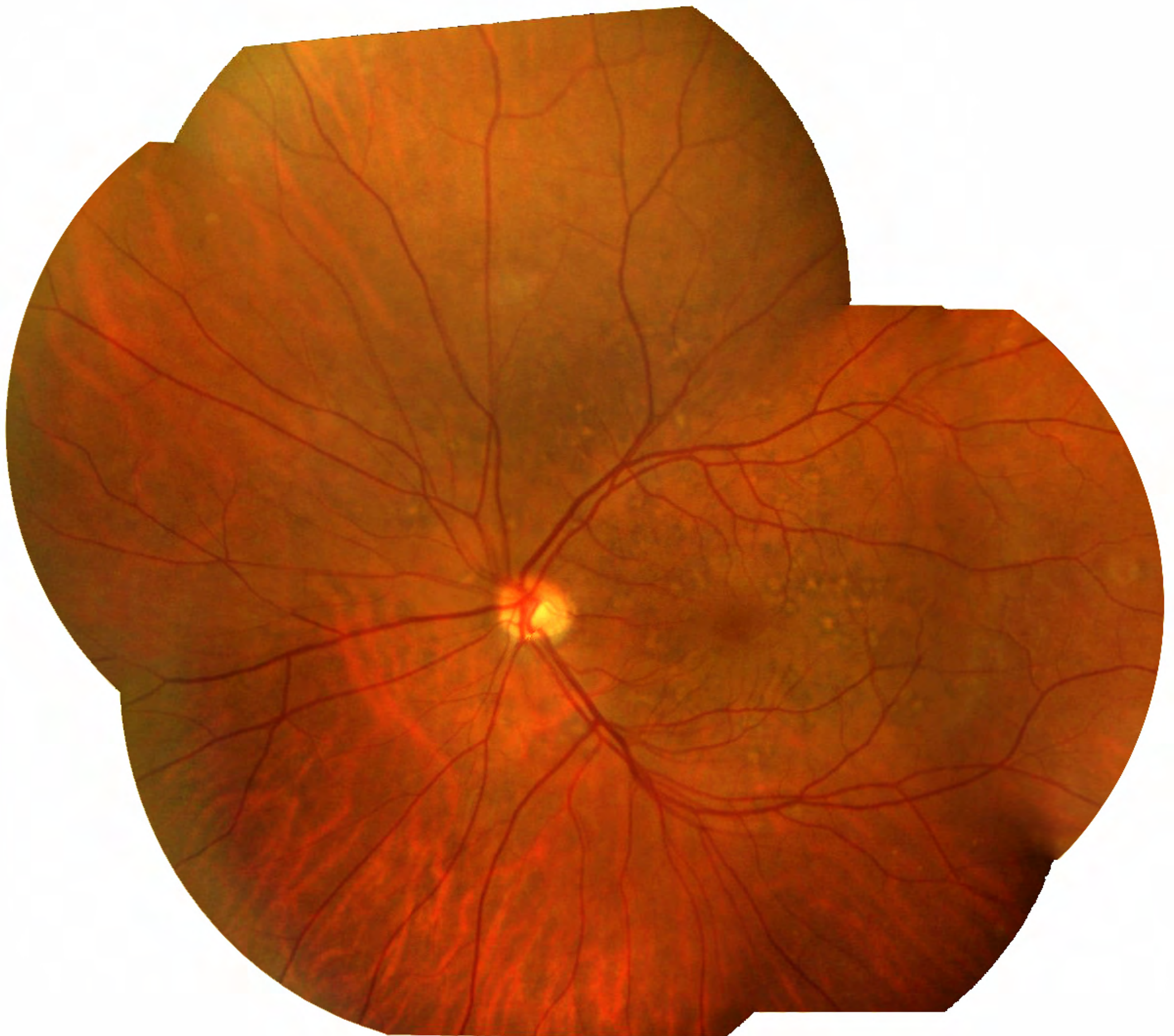


Fig.1: Patiente de 31 ans, une sœur et un frère ont présenté la maladie. Les premiers signes de la maladie sont apparus dans la première enfance. A 15 ans la paralysie spastique est apparue. Actuellement à l'âge de 31 ans, la patiente reste au lit ou au fauteuil et n'a aucune activité. On trouve au fond d'œil de nombreuses taches flavimaculées blanchâtres entourées d'un halo grisâtre, certaines taches se côtoient et semblent amorcer un réseau tout en épargnant la macula. La papille et les vaisseaux sont d'aspect normal. Observation 7 des tableaux 1 and 2. La patiente est hétérozygote composite pour SPG11 c.364_373del10/ins21 / p.N122FfsX5 (exon 2) and c.6832_6833delAG / p.S2278LfsX61 (exon 37).

Synonymes: Paraplégie spastique 11, SPG11, Paraplégie spastique 15, SPG15, autosomique récessive, paraplégie spastique autosomique récessive avec altération mentale et atrophie du corps calleux, KIAA1840, ZFYVE26.

1 Généralités

Le syndrome de Kjellin est une affection neuro-ophtalmologique héréditaire constituée d'une paraplégie spastique avec démence, dysarthrie et atrophie du corps calleux associée à une dystrophie du pôle postérieur rétinien (fig.1)

C'est en Suède en 1959 que Kjellin décrit la maladie qui porte son nom [1]. Il semble cependant qu'elle ait été parfaitement observée antérieurement en particulier en Suisse ou deux familles totalisant plus de 40 patients atteints d'ataxie de Friedreich avec maladie de Stargardt ont été rattachées à deux ancêtres communs à plus de 10 générations [2, 3]. Sa transmission héréditaire est autosomique récessive[1, 4]. L'affection est polygénique et l'on connaît au moins deux gènes la SPG11 et la SPG15. Pour la SPG11 le gène KIAA1840 et sa protéine la spatacsin sont identifiés en 2007 sans qu'il y ait la relation immédiate entre la SPG11 et le syndrome de Kjellin et ce n'est qu'en 2009 que l'on découvre un premier cas avec rétinopathie[5, 6]. Pour la SPG15, c'est en 2008 que le gène ZFYVE26 en 14q24.1 est découvert, il encode la spastizin a zinc-finger protein et donne chez certains des patients étudiés les taches pigmentées maculaires caractéristiques[7]. Une centaine de mutations a déjà été décrite pour ces deux gènes[7, 8].

Les deux paraplégies spastiques, SPG 11 et SPG15, représentent approximativement 35% des paraplégies spasmodiques héréditaires autosomiques récessives. La fréquence du syndrome de Kjellin étant bien moindre, il faut admettre grande variabilité dans l'expression de ces deux affections, certains patients, probablement la majorité des SPG15 et SPG 11, n'ayant aucune lésion rétinienne, d'autres quelques taches discrètes passant inaperçues lors d'un rapide examen et enfin d'autres ayant une véritable rétinopathie du pôle postérieur. Pour la région Nord-Pas-de-Calais de la France (quatre millions d'habitants) nous avons dépisté en 30 ans dix huit cas et suivi 10 d'entre eux (tableau 1 et 2). Quoi qu'il en soit, le syndrome de Kjellin qui associe paraplégie spastique et dystrophie rétinienne est très rare et nous estimons sa fréquence pour la région du Nord de la France équivalente à la celle de la maladie de Refsum.

Observation	Age de l'examen ophtalmologique	Apparition taches rétiniennes	Acuité visuelle OD, OG	Vision des couleurs	Champ visuel	Opacités cristallin	ERG Photo onde B D,G (µV)	ERG Scoto Onde B D,G (µV)	EOG OD OG rapport Arden	PEV	FO des parents et âge
1	33	ND	1.0, 1.0	B-J	SA	-	82, 75	172, 231	NP	N	N (64 M, 64 P)
2	23	~23	0.9, 0,8	ND	ND	+	71, 68	312, 281	NP	A	N (44 M)
3	25	>15	0.8, 0.8	N	N	-	ND	ND	NP	N	NP
4	20	>15	1.0, 1.0	N	+/- N	+	72, 65	210, 220	NP	N	NP
5	38	~21	0.8, 1.0	B-J	SA	-	52, 54	242, 228	162, 151	AD	A (69 P, 68 M)
6	30	<27	0.7, 1.0	ND	N	+	53, 60	145, 155	NP	NP	N (52 M)
7	23	>22	1.0, 1.0	B-J	+/- N	+	76, 87	245, 248	NP	AD	A (54 M)
8	25	<25	0.8, 0,9	NP	SA	+	98/96	311/274	NP	A	A (69 P)
9	40	<40	1.0, 1.0	N	+/- N	-	70/78	254/240	N	N	N (71 P, 73 M)
10	41	<41	0.7, 0.7	NP	SA	-	NP	NP	NP	NI	N (71 P, 73 M)

A altéré, N normal, NP non pratiqué, AD amplitudes diminuées, SA scotome annulaire, B-J dyschromatopsie Bleu-Jaune, M mère, P père, NI non interprétable

Observations	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexe	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F
Origine	Portugal	France	France	France	France	France	Algérie	Maroc	France	France
Gène muté	SPG11	NF	NF	NF	SPG11	NF	SPG11	NF	SPG11	SPG11
Age des premières anomalies	< 2	>10	8	<10	<5	<2	<5	>10	<5	<5
Hérédité	AR	sporadique	AR	AR	sporadique	AR	AR	AR	AR	AR
Age d'examen	25 à 37	18 à 27	9 à 28	16 à 33	30 à 40	26 to 30	23 à 33	25	20 to 44	20 à 43
Retard de la marche	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+
Retard de langage	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Difficulté marche et course	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Retard mental infantile	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obésité	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
Apparition de la paraplégie (âge)	14	18	7	6	10	14	9	15	16	17
QI	52	45	<50	<55	60	<60	oui	oui	oui	oui
MS spasticité	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mi-spasticitéé	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MS hyperreflexie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MI hyperreflexie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reflexe extension plantaire	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amyotrophie distale	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
Pied creux	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Dysarthrie	+	+	+	+	+		+	+	+	-
Troubles vésicaux	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Déclin cognitif	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nerfs craniens	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Atrophie cérébrale IRM/scanner	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grabataire	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-
Age de décès			30	36		?				

N normal, Femme, NF=non fait.

Tableau 1 et 2: Signes cliniques neurologiques et ophtalmologiques de 10 patients avec syndrome de Kjellin.

2 Aspect clinique :

Les principales caractéristiques neurologiques de l'affection ne sont pas présentes à la naissance, elles apparaissent le plus souvent progressivement. Dans la première décade de la vie la maladie apparaissent des problèmes de marche, de langage et de retard mental, dans la seconde décade l'apparition d'une paraplégie spastique amène au diagnostic et dans la troisième décade la paraplégie se complète et apparaissent impotence, démence et rétinopathie. Nous avons observé 10 patients de 8 familles différentes avec un total de 15 cas dans ces 8 familles. Les observations cliniques sont résumées dans les tableaux 1 et 2 pour les 10 patients examinés. Le plus souvent le patient ne se plaint de rien en ce qui concerne son acuité, tout au plus il signale parfois la sensation d'un brouillard mal défini. En fait, pour l'ensemble de nos patients l'acuité visuelle après correction reste le plus souvent bonne et même parfois excellente. La vision centrale ne s'altère légèrement que si les lésions rétiniennes viennent empiéter sur la fovéola. La rétinopathie est tardive, elle apparaît entre 20 et 35 ans et son évolution discrète est noyée dans les signes neurologiques et la démence progressive qui ne permet plus certains examens. L'aspect au fond d'œil est variable et dépend surtout de l'évolution de la rétinopathie. En phase de début les taches sont petites, maculaires ou paramaculaires, bilatérales et symétriques (fig.2, 3). Elles augmentent ensuite en nombre et s'associent alors à des lésions réticulées grisâtres situées en mi-périphérie (fig.5). Ces petites taches maculaires ressemblent à celles des rétines tachetées, bien qu'ils aient certaines

spécificités [4, 9]. Initialement leur centre peut être relativement sombre ou pigmenté et entouré d'un halo de petite taille (. Elles deviennent ensuite claires et peuvent être alors confondues aux taches du Fundus flavimaculatus, bien qu'elles soient plus ou moins de forme arrondie et qu'elles ne présentent pas l'aspect caractéristique en queue de poisson du Fundus flavimaculatus [10].

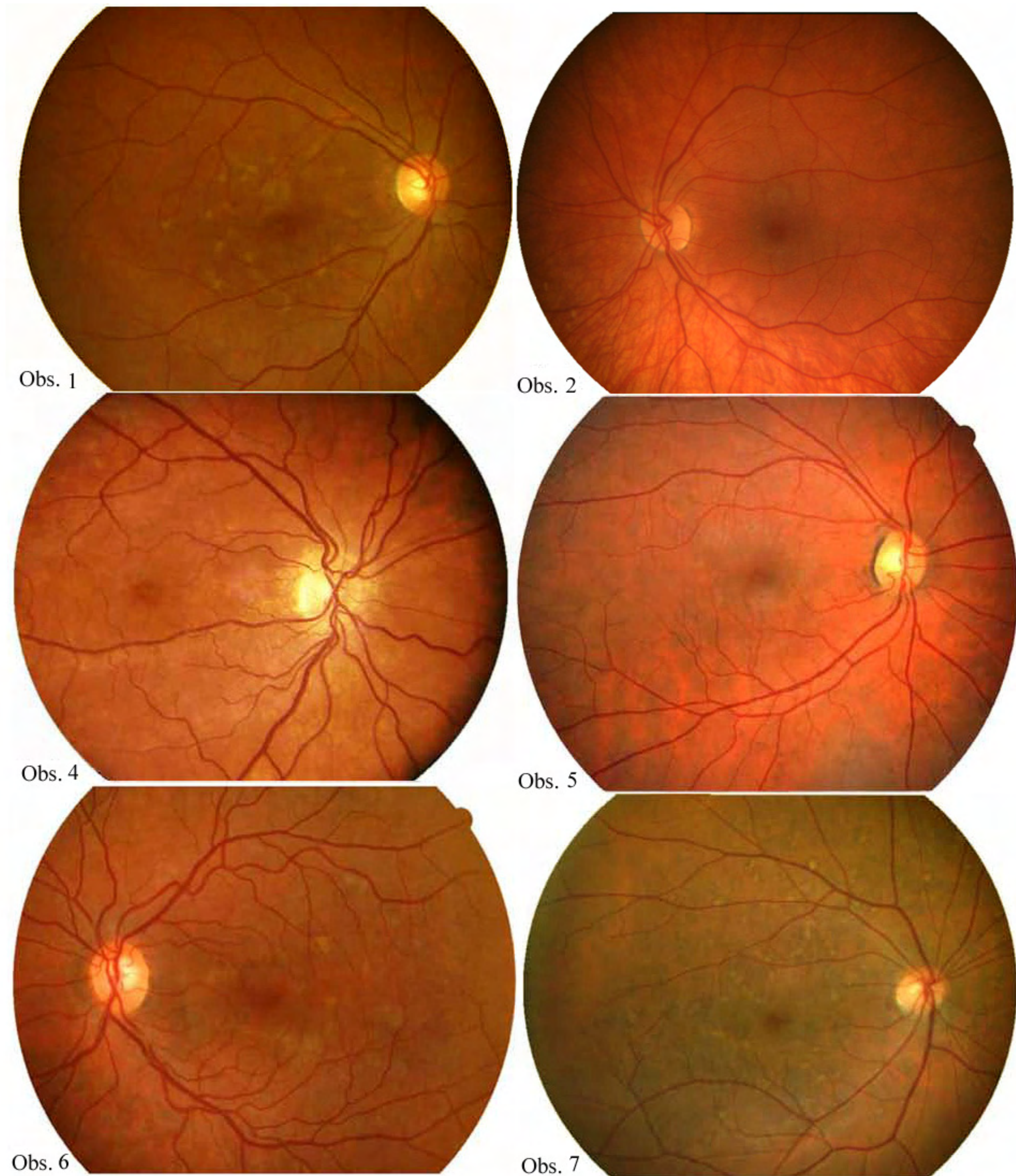


Fig. 2 : Différents aspects de la maculopathie du syndrome de Kjellin. Le cas 2 est celui d'une jeune femme de 23 ans avec paraparésie spastique des membres inférieurs ayant débuté à l'âge de 18 ans. Il s'agit d'une forme de début avec lésions à peine visibles au fond d'œil (fig.3). Pour les différentes caractéristiques voir le tableau 2.

En fait, pour l'ensemble de nos patients l'acuité visuelle après correction reste le plus souvent bonne et même parfois excellente. La vision centrale ne s'altère légèrement que si les lésions rétiniennes empiètent la fovéola. L'examen soigneux du segment antérieur en biomicroscopie permet de dépister de fines opacités cristalliniennes situées latéralement sur la partie périphérique et équatoriale du cristallin. Elles apparaissent peu nombreuses, blanches et poussiéreuses (fig. 4).

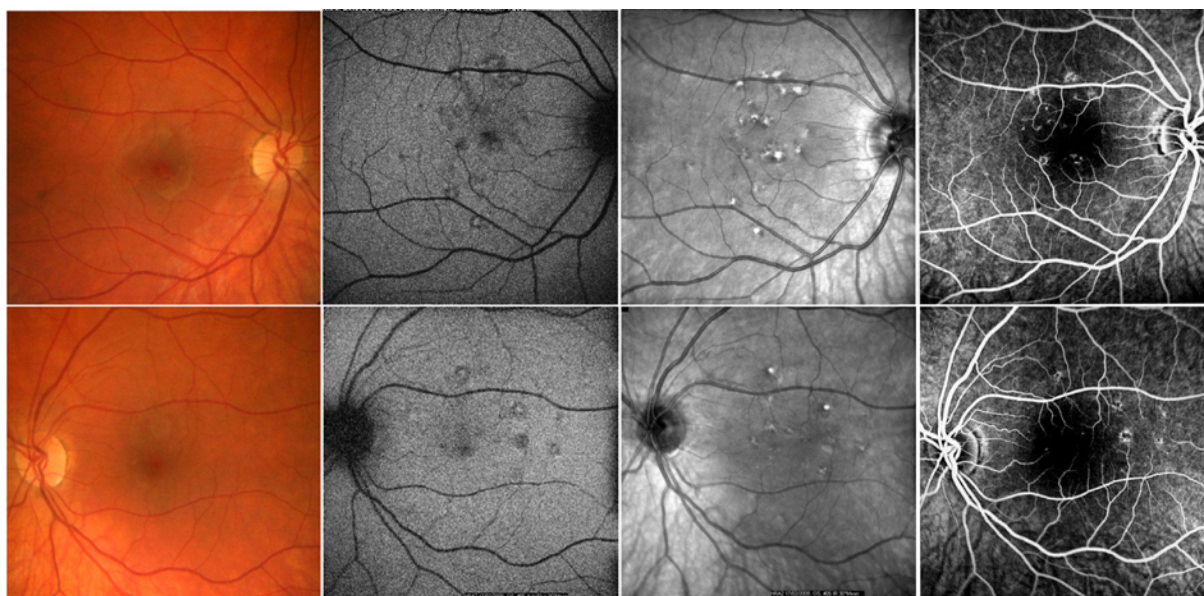


Fig. 3: Lésions rétiniennes à minima avec fond d'œil, autofluorescence, infrarouge et angiographie fluorescéinique (Observation 2 des tableaux 1 et 2).

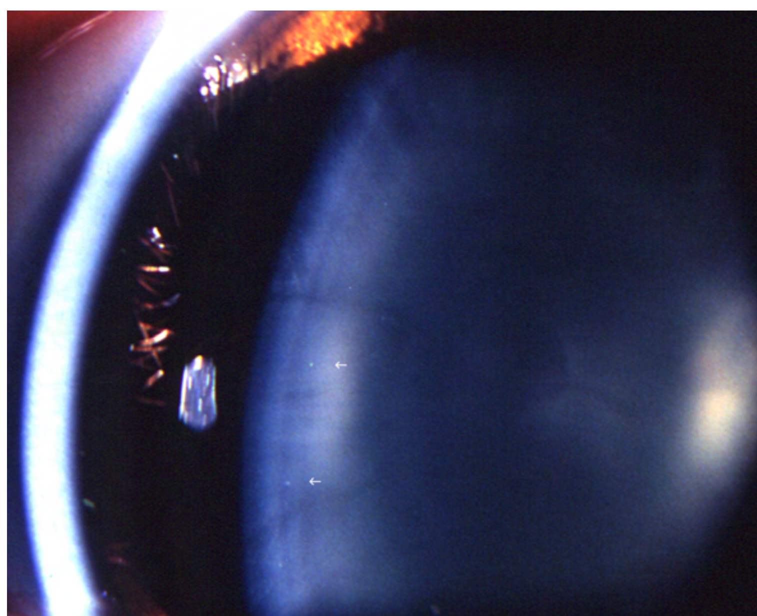


Fig. 4: Ponctuations cristalliniennes à peine visibles, flèches sur les deux plus visibles. Patiente de la figure 1. Observation 7 des tableaux 1 et 2.

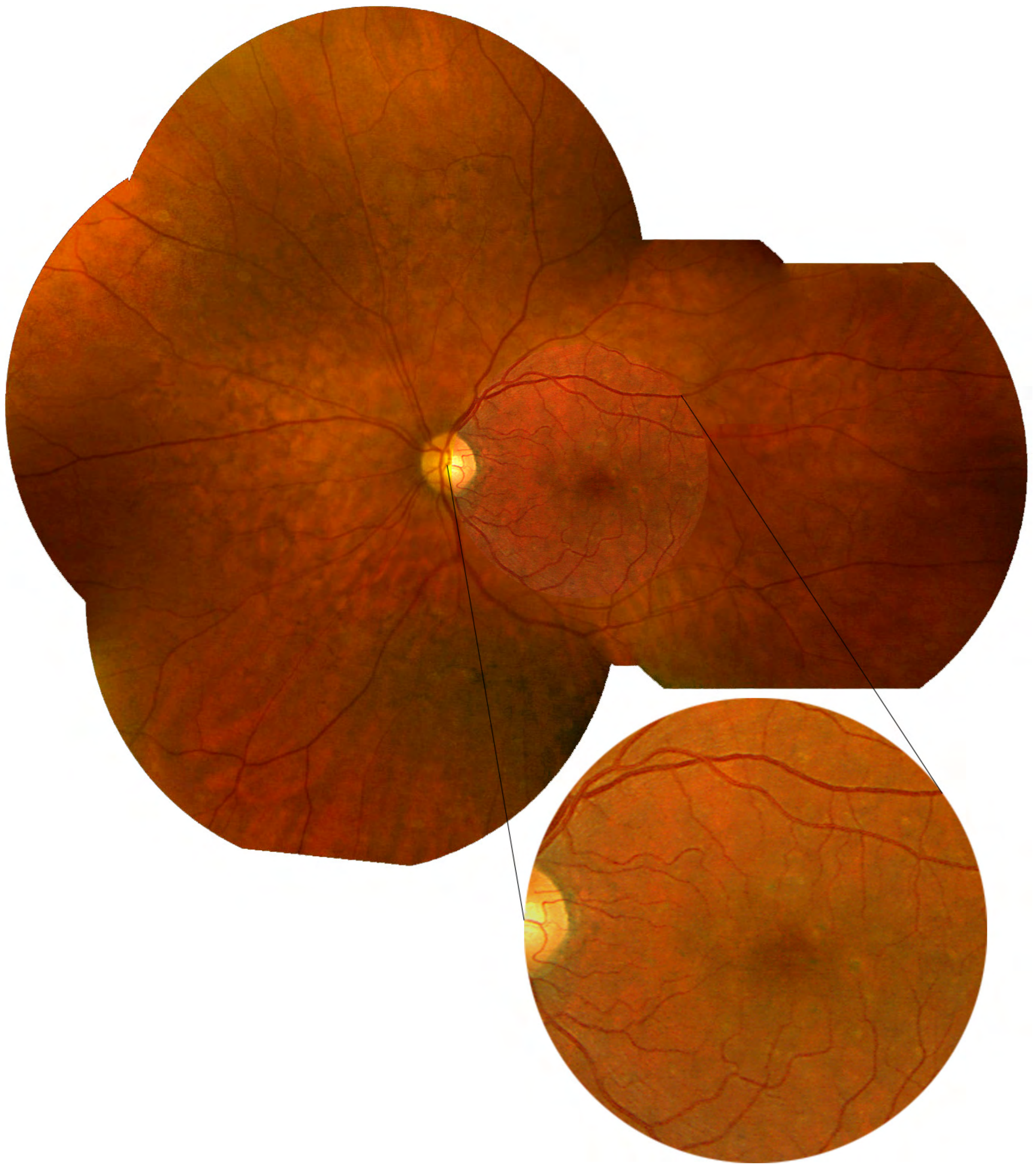


Fig. 5 : Femme de 38 ans suivie en ophtalmologie depuis plus de quinze ans. Obs. 5 de la table 1 and 2. Les troubles neurologiques sont apparus vers l'âge de 20 ans. Au niveau ophtalmoscopique, il s'agit ici d'une forme assez tardive avec réticulations pigmentées périphériques en pattern dystrophie et taches flavimaculées maculaires et périmaculaires qui ont tendance à s'estomper certaines sont encore pigmentées en leur centre. Le cas clinique de cette patiente a été publié[11]. La patiente est hétérozygote composite pour SPG11 (exon 30:c.5623C>T/p.Gln1875X; Exon 39:c.7138>T/p/Glu2380X)

3 Examens complémentaires indispensables :

3.1. Autofluorescence
En autofluorescence, les taches flavimaculées apparaissent plus évidentes qu'en ophtalmoscopie et sont entourées d'un halo sombre d'hypofluorescence (fig.6)[10]. Elles sont situées sur les mailles d'un réseau réticulé hypofluorescent plus ou moins étendu vers la périphérie. L'image en infrarouge donne également une grande visibilité des lésions et le matériel pigmenté apparaît beaucoup plus évident et lumineux. Cet examen permet également de révéler les taches à peine visibles chez les parents porteurs hétérozygotes (Fig. 8 et 9).



Fig. 6 : Autofluorescence des lésions (observation 8).

3.2. OCT spectral

Les lésions flavimaculées sont situées au niveau de l'épithélium pigmenté et la structure globale de la rétine n'est pas modifiée. La couche des cellules visuelles (jonction SI/SE) en regard de la fovéola est peu modifiée, les dépôts rétiniens parfois en forme de dôme sont situés sur la membrane basale et sont entourés d'un amincissement de l'épithélium pigmenté (fig.7). L'épithélium pigmenté en dehors des taches flavimaculées peut sembler pratiquement normal (amincissement et déstructuration légers).

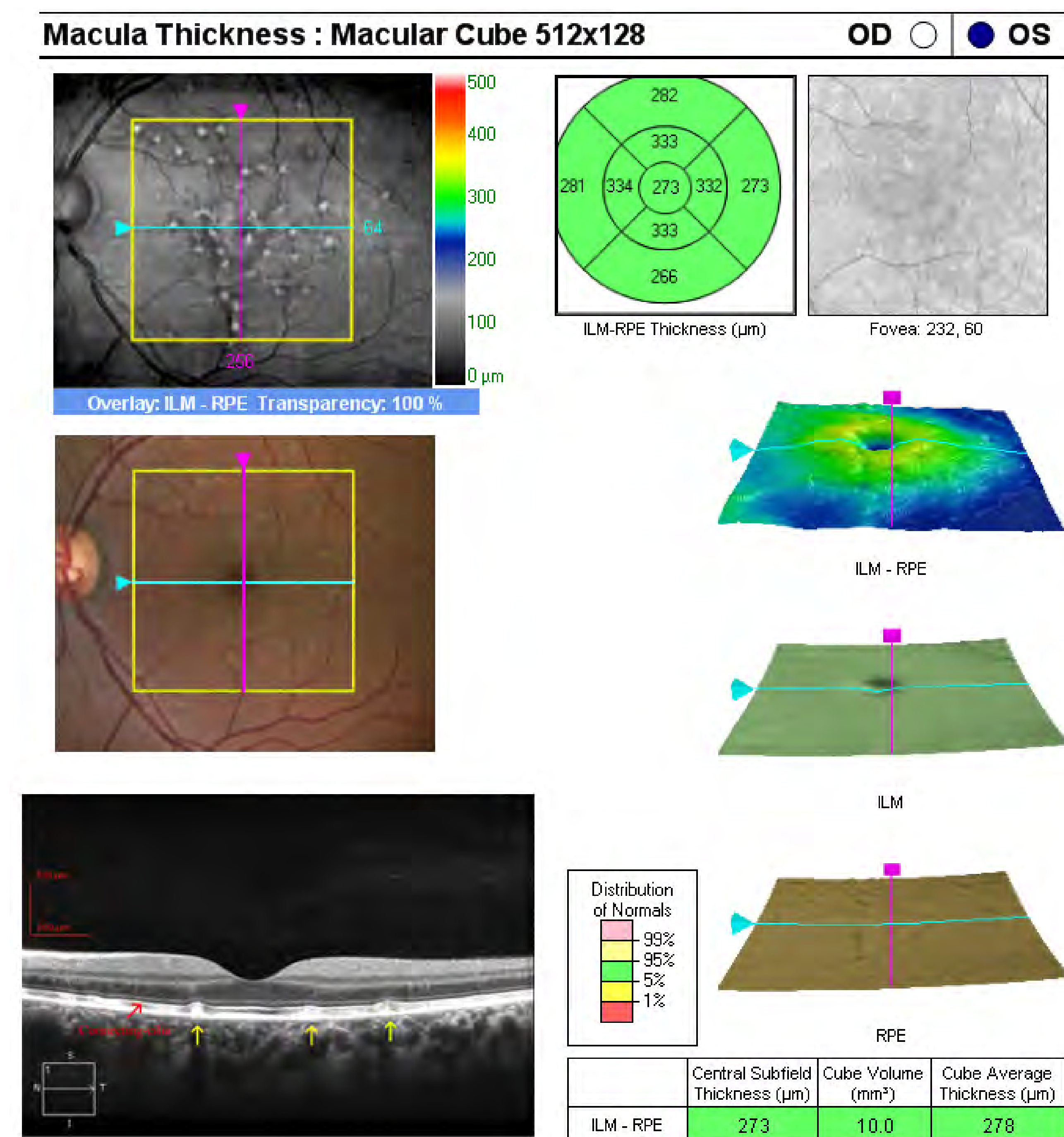


Fig. 7 : OCT de la région maculaire (obs. 8).

3.3 Les indications de l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.
L'angiographie n'est pas indiquée pour le diagnostic positif. Les taches flavimaculées hypofluorescentes en leur centre par masquage du matériel jaunâtre et hyperfluorescentes sur leurs bords en raison de l'atrophie de l'épithélium pigmenté sous et autour de la lésion (voir autofluorescence). L'aspect global donnant une cocarde. Il n'y a pas de signe de diffusion et pas de silence choroïdien. Lorsque la maladie est évoluée l'altération de l'épithélium pigmenté se prolonge bien au-delà des taches flavimaculées et donne l'aspect réticulé d'une « pattern dystrophie ».

3.4. Examens fonctionnels
Il n'y a en général que peu de dyschromatopsie mais les réponses sont parfois plus ou moins cohérentes. On trouve parfois une petite dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. En général, le champ visuel est le plus souvent normal mais la démence rend parfois difficile sa réalisation. Dans les formes assez évoluées il existe cependant des zones d'hyposensibilité évidentes à moduler avec les réponses plus ou moins bonnes du patient

3.5. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG reste normal jusqu'aux stades les plus avancés de la maladie lorsque les conditions d'examen permettent sa réalisation. L'EOG est normal.

4. Histologie Aucune histologie des lésions rétiniennes n'a encore été publiée. Le système nerveux central montre une perte généralisée de la couche V des cellules pyramidales de Betz dans l'aire motrice primaire, une neurodégénérescence cérébelleuse, l'implication des noyaux thalamiques, des voies cortico-spinales et spino-cérébelleuses. Ce qui explique des signes pyramidaux du patient, les symptômes cérébelleux et des troubles psychiatriques[13].

5. Evolution et pronostic visuel.

Au niveau oculaire, la maladie n'évolue que peu, il y a augmentation des taches avec le temps et aspect réticulé de la rétine en moyenne périphérie. L'altération majeure de l'acuité visuelle n'a jamais été observée dans nos cas. Deux de nos patients décédés ont gardé une vue correcte jusqu'à la fin de leur vie. Au niveau général, la paraplégie s'aggrave progressivement pour donner une impotence totale. Les complications de l'alitement peuvent être redoutables et cause du décès.

6. Formes atypiques

6.1. Les lésions ophtalmoscopiques ne sont pas constamment observées dans les SPG 11 et la SPG 15, il est donc possible que le syndrome de Kjellin ne s'exprime que pour certaines mutations, mais il est probable que les lésions rétiniennes discrètes ne sont pas toujours dépistées, d'autant plus que bien des patients avec SPG 11 ou SPG 15 échappent au fond d'œil systématique. Les lésions ophtalmoscopiques apparaissent dans la majorité des cas secondairement à la paraplégie vers l'âge de 20 ou 30 ans mais il est possible, comme nous l'avons observé, que dans certaines formes elles soient plus rapidement visibles (obs. 3 et 4 Tab.1).

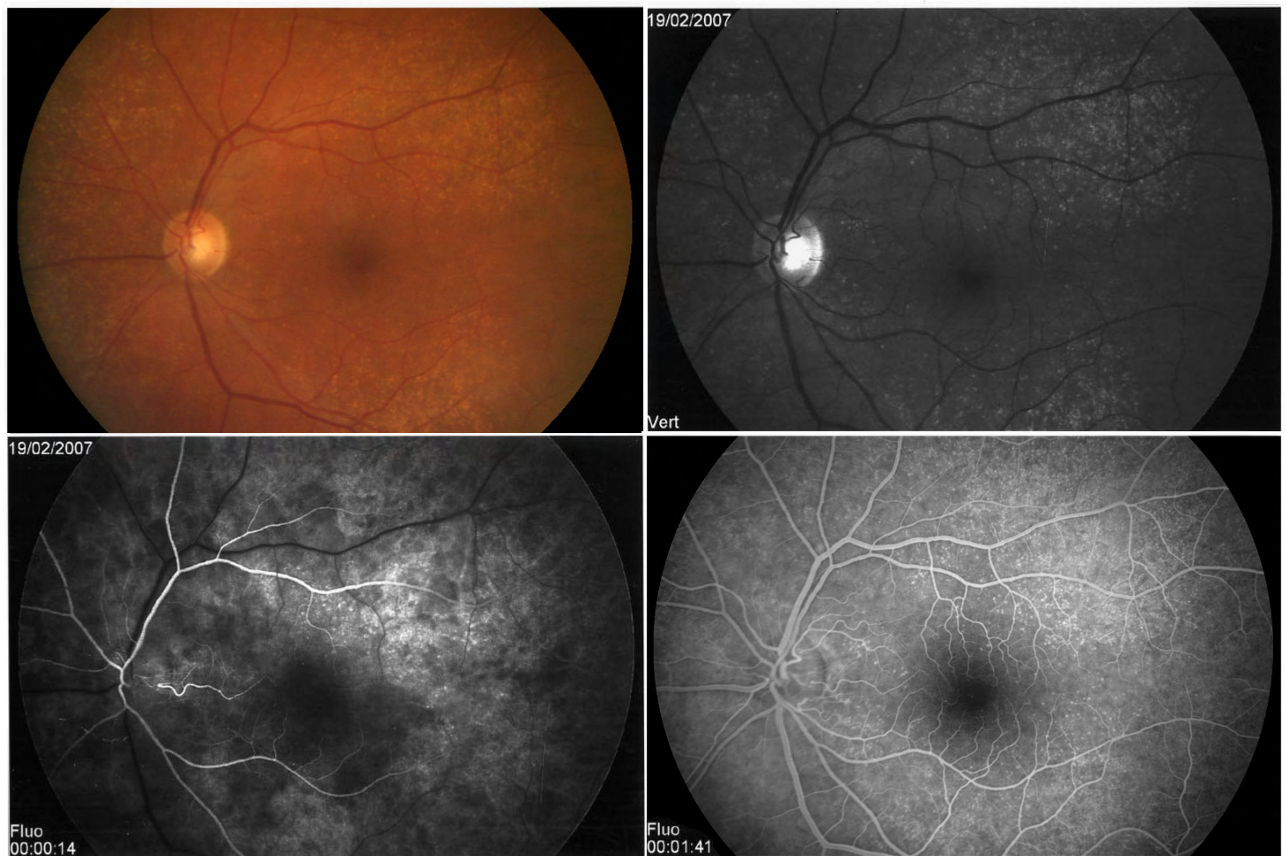
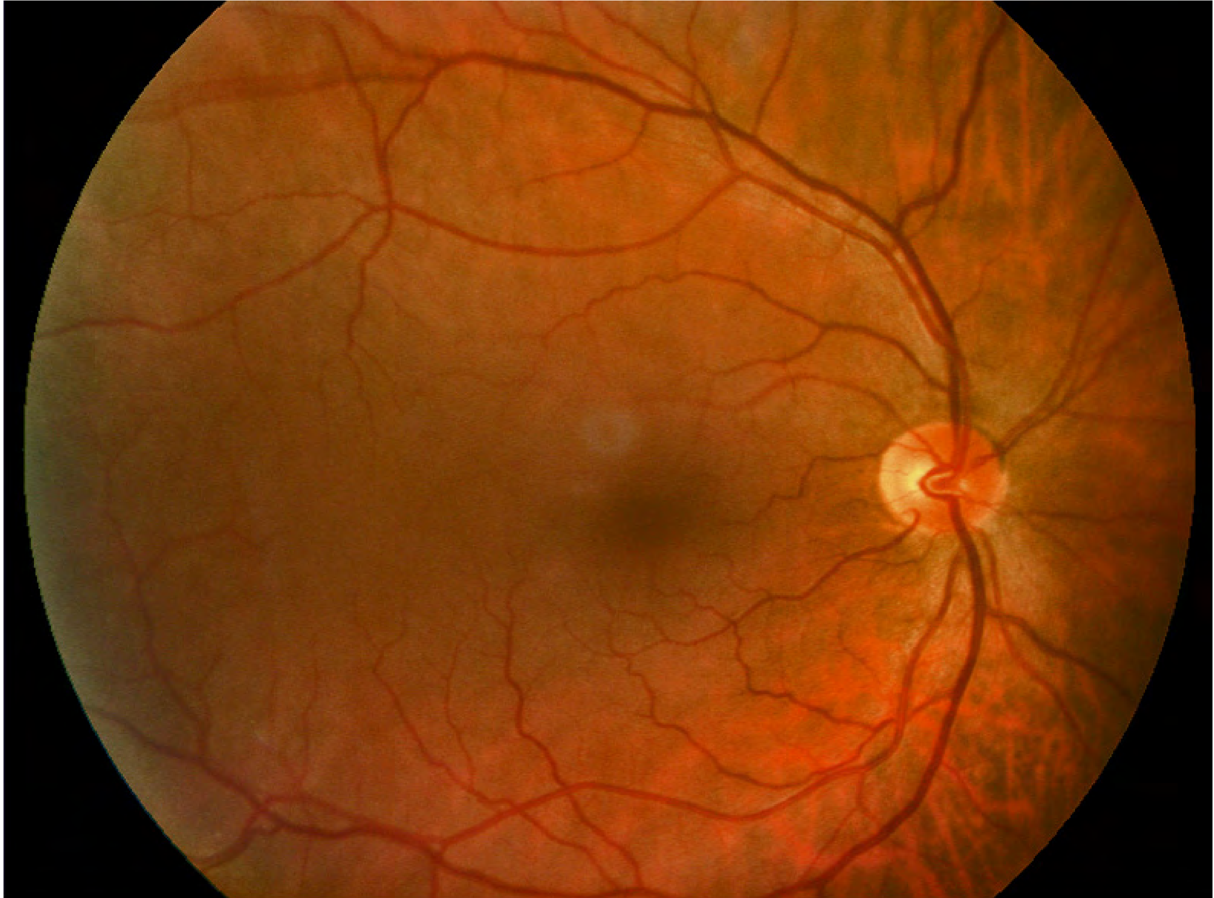


Fig. 8 : Mère de la patiente de la figure 5. Nombreuses ponctuations très fines au fond d'œil parfaitement visibles en lumière anérythre s'injectant dès le temps artériel précoce en angiographie fluorescéinique. On trouve deux de ces ponctuations en pleine fovéola.

6.2. Les porteurs hétérozygotes (père et mère et autre parent affilié directement) n'ont en principe rien, mais certains peuvent présenter de petites lésions rétiniennes. Il s'agit soit de lésion parafovéolaire [12], soit de ponctuations périphériques (fig.8). Ces lésions, très discrètes peuvent avoir un caractère fortuit puisqu'elles n'ont été décrites que pour quelques cas.





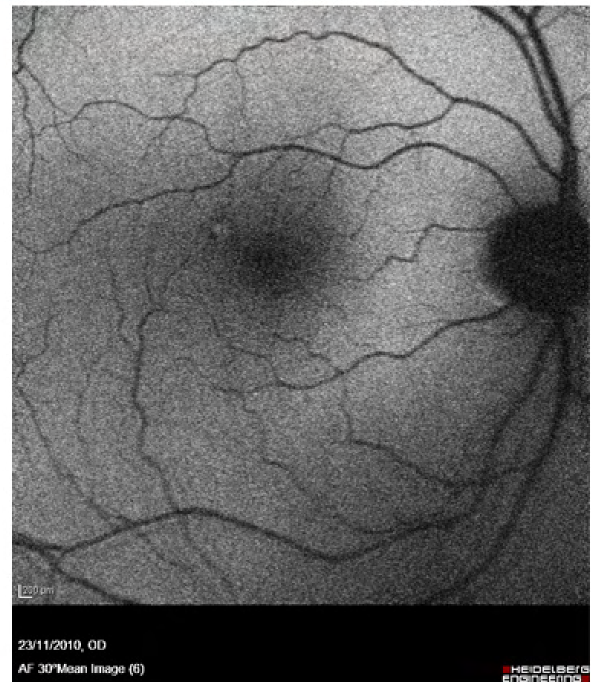


Fig. 9 : Père du patient 8 (fig.5, 6) avec modification rétinienne para fovéolaire de même type que celle retrouvée par Sachdev A en 2005 (12).

7. Les complications

Il n’y a pas de complication. Les complications fibrogliales ou néovasculaires rarement observées dans la maladie de Stargardt flavimaculée n’ont jamais été décrites dans le syndrome de Kjellin.

© Bernard PUECH

8. Aspect thérapeutique

Il n'y a pas de traitement pour la rétinopathie. Le traitement neurologique est essentiellement symptomatique car il n'existe actuellement aucun traitement spécifique.

9. Diagnostic positif et différentiel

9.1. Le diagnostic est basé sur les signes neurologiques et l'aspect du fond d'œil. Aucune autre affection avec paraplégie spasmodique ne présente cet aspect rétinien. Ne pas trouver de lésions rétiniennes chez un patient avec paraplégie spasmodique récessive ne permets cependant pas d'éliminer formellement la SPG 11 et la SPG 15.

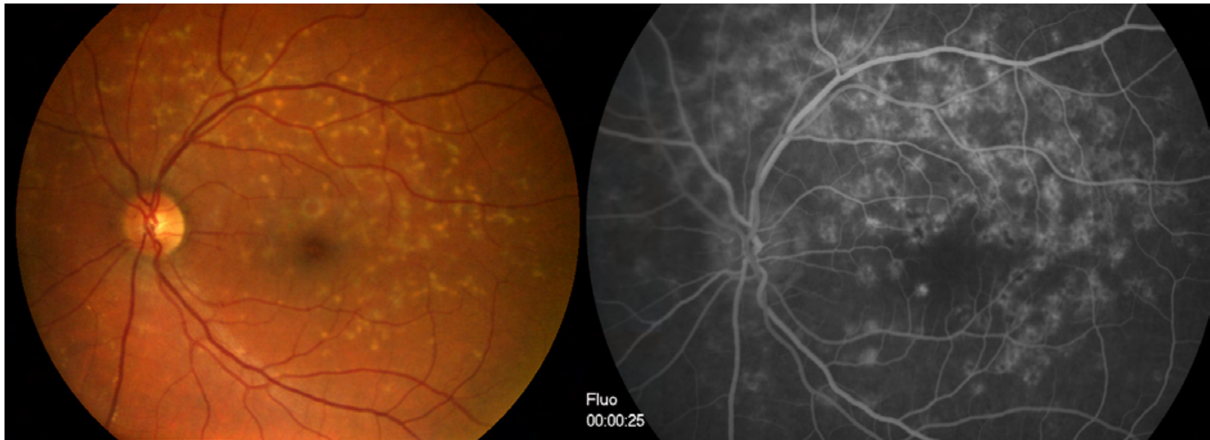


Fig. 10 : Le diagnostic des lésions du fond d'œil peut être difficile s'il n'était rattaché constamment à des troubles neurologiques. Patiente de 46 ans suivie depuis 5 ans avec acuité de 10/10 ODG. La découverte de la rétinopathie a été fortuite lors d'un examen de vue. Les taches flavimaculées sont ici très ressemblantes aux taches du syndrome de Kjellin. Il n'y a pas de signes neurologiques. La patiente porte à l'état hétérozygote la mutation c.1015T>G (p.trp339Gly) située dans l'exon 8 du gène ABCA4. Cette mutation a précédemment été rapportée dans la littérature dans des cas de maladie de Stargardt à début tardif. Les auteurs rapportent par ailleurs une transmission sur un mode pseudo-dominant pour cette mutation[14].

9.2. On éliminera en diagnostic différentiel la maladie de Stargardt (fig.10) qui pourrait être associée avec une autre paraplégie spasmodique (recherche de mutation SPG11 et SPG15).

Ce qu'il faut retenir pour le syndrome de Kjellin

- Le syndrome de Kjellin est une affection héréditaire autosomale récessive.
- Les gènes KIAA1840 et ZFYVE26 responsables de l'affection n'expriment, semble t'il, pas toujours la rétinopathie.
- De nombreux tissus sont lésés en particulier le système nerveux et l'œil.
- L'atteinte oculaire apparait après vingt ans, son observation contribue au diagnostic.
- La rétinopathie est bénigne et sans traitement.
- Il n'y a pas traitement spécifique de la maladie. Les complications systémiques sont traitées au cas par cas.

Références

1. Kjellin KG, Stibler H. Protein patterns of cerebrospinal fluid in hereditary ataxias and hereditary spastic paraplegia. J Neurol Sci 1975;25(1):65-74.
2. Franceschetti A, Klein D. Uber das Vorkcommen von hereditarer juveniler maculadegeneration (type Stargardt) bei Zwei Geschwisterpaaren der Friedreich sippe 'Glaser' mit kasuistishen Beitragen von retinitis pigmentosa und dominanter labyrintharer Schwerhorigkeit. Arch.Julius Klaus-Skiftung für Vererbungsforchung 1941;16:469.
3. Louis-Bar DP PG. Sur une paraplegie spasmodique avec degenerescence maculaire chez deux freres. Ophthalmologica 1945;109:32-43.
4. Farmer SG, Longstreth WT, Jr., Kalina RE, Todorov AB. Fleck retina in Kjellin's syndrome. Am J Ophthalmol 1985;99(1):45-50.
5. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. Nat Genet 2007;39(3):366-72.
6. Orlen H, Melberg A, Raininko R, et al. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009.
7. Hanein S, Martin E, Boukhris A, et al. Identification of the SPG15 gene, encoding spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome. Am J Hum Genet 2008;82(4):992-1002.
8. Liao SS, Shen L, Du J, et al. Novel mutations of the SPG11 gene in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. J Neurol Sci 2008;275(1-2):92-9.
9. De Laey JJ. Flecked retina disorders. Bull Soc Belge Ophtalmol 1993;249:11-22.
10. Frisch IB, Haag P, Steffen H, et al. Kjellin's syndrome: fundus autofluorescence, angiographic, and electrophysiologic findings. Ophthalmology 2002;109(8):1484-91.
11. Ferriby D, Stojkovic T, De Seze J, et al. [Kjellin syndrome]. Rev Neurol (Paris) 2001;157(1):80-3.
12. Sachdev A, Proudlock FA, Abbott R, Gottlob I. Kjellin syndrome: first case with retinal changes in carriers. Neurology 2005;65(7):1110.
13. Seidel K. DVR, Derksen L, Bauer P, Riess O, den Dunnen W, Deller T, Hageman G, Rüb U. Widespread thalamic and cerebellar degeneration in a patient with a complicated hereditaray spastic paraplegia 5HSP). Annals of Anatomy 2008.